



# I GLP-1 RA long acting: *a chi e quando* secondo le linee guida e la pratica clinica

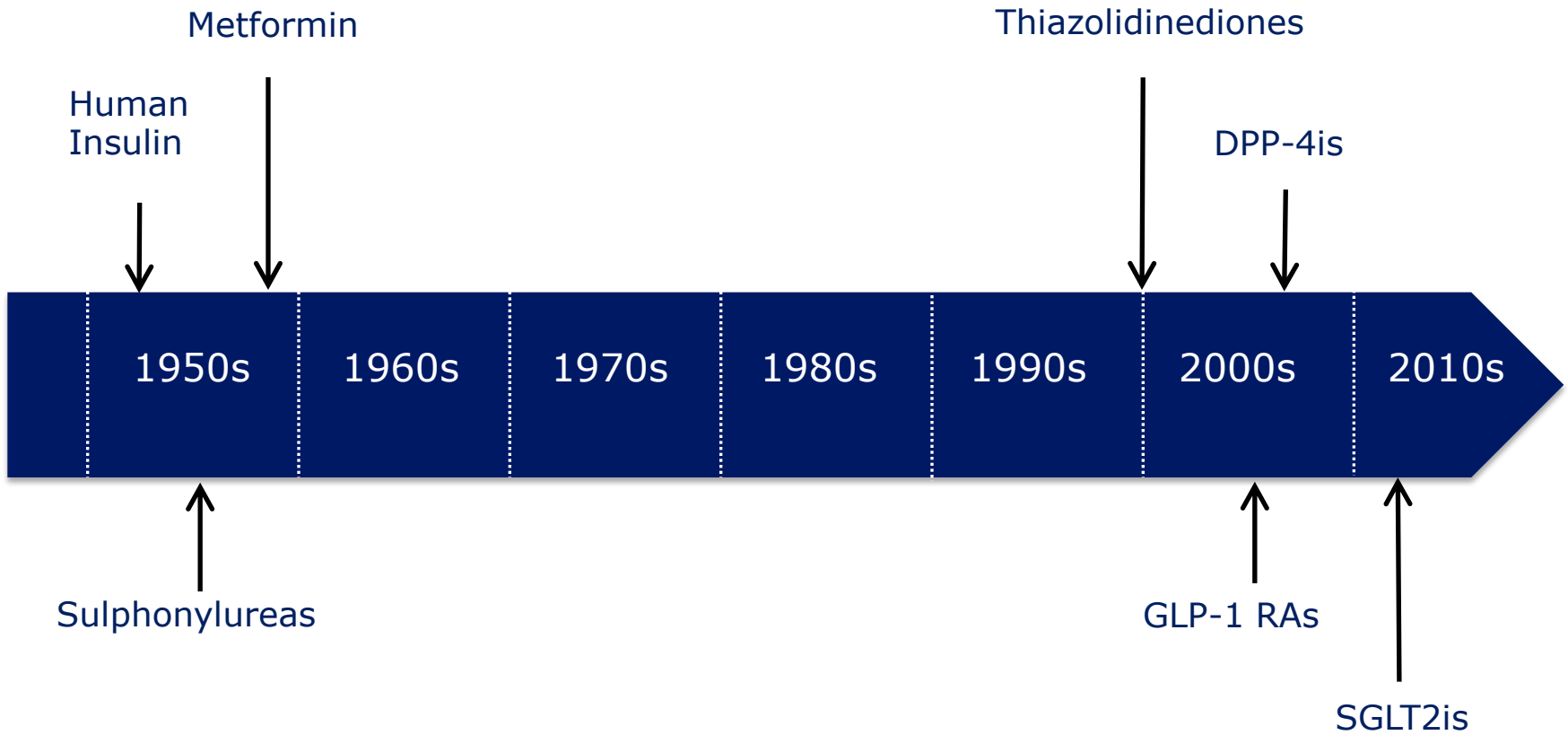
Paola Ponzani

S.S.D Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche

ASL3 Genovese

Genova, 15 maggio 2015

# Treatment options in type 2 diabetes





CrossMark

# Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

*Diabetes Care* 2015;38:140–149 | DOI: 10.2337/dc14-2441

Silvio E. Inzucchi,<sup>1</sup> Richard M. Bergenstal,<sup>2</sup>  
John B. Buse,<sup>3</sup> Michaela Diamant,<sup>4</sup>  
Ele Ferrannini,<sup>5</sup> Michael Nauck,<sup>6</sup>  
Anne L. Peters,<sup>7</sup> Apostolos Tsapas,<sup>8</sup>  
Richard Wender,<sup>9,10</sup> and  
David R. Matthews<sup>11,12,13</sup>

---

<sup>1</sup>Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine, Yale-New Haven Hospital, New Haven, CT

<sup>2</sup>International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN

<sup>3</sup>Division of Endocrinology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC

# Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

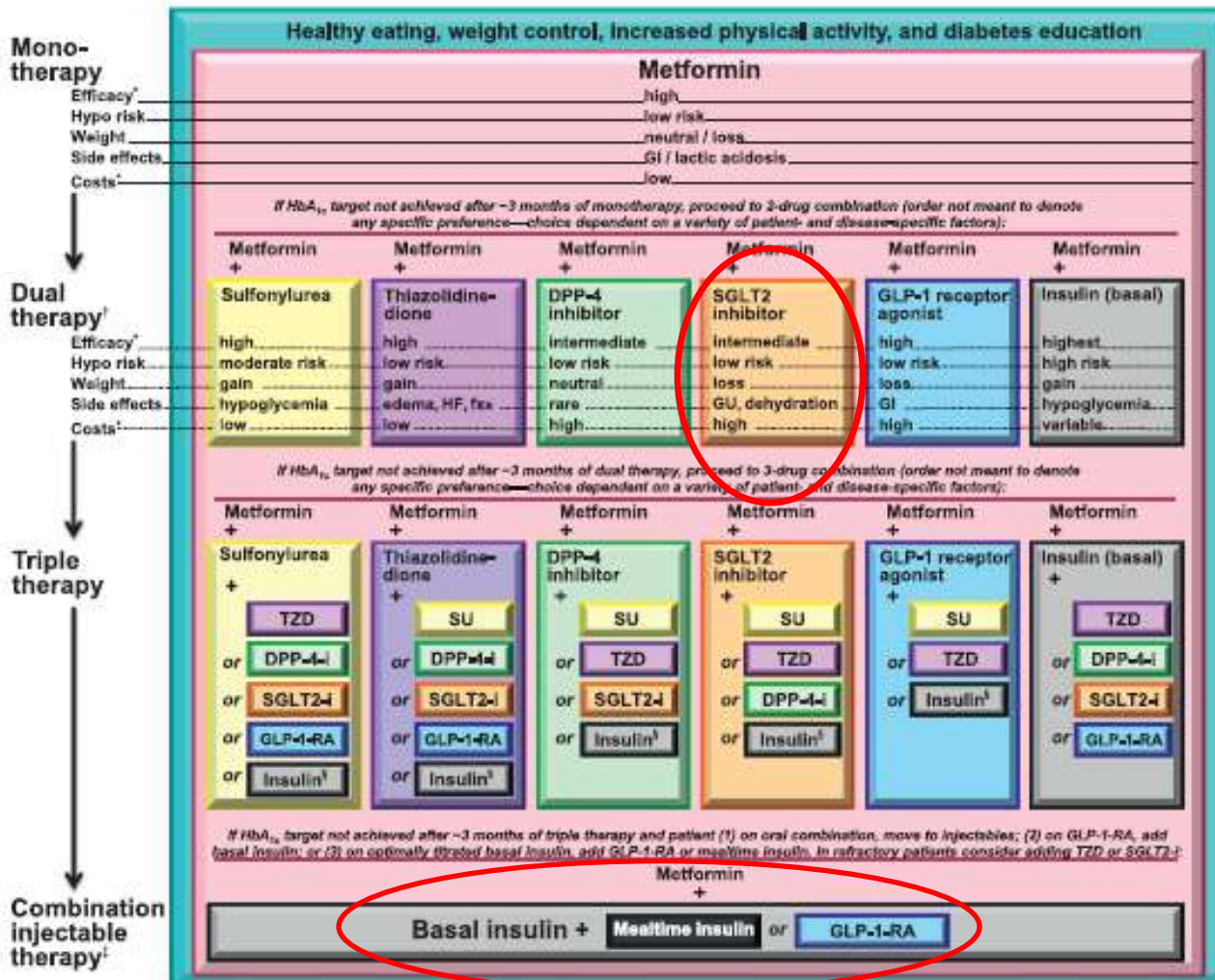
Diabetes Care 2015;38:140-149 | DOI: 10.2337/dc14-2441

Silvia E. Inzucchi,<sup>1</sup> Richard M. Bergenstal,<sup>2</sup>  
 John B. Buse,<sup>3</sup> Michaela Diamant,<sup>4</sup>  
 Ele Ferrannini,<sup>5</sup> Michael Nauck,<sup>6</sup>  
 Anne L. Peters,<sup>7</sup> Apostolos Tsapas,<sup>8</sup>  
 Richard Wender,<sup>9,10</sup> and  
 David R. Matthews<sup>11,12,13</sup>

<sup>1</sup>Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine, Yale-New Haven Hospital, New Haven, CT

<sup>2</sup>International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN

<sup>3</sup>Division of Endocrinology, University of North



l'approccio prende in considerazione le caratteristiche del farmaco e i bisogni del paziente

raccomandato un approccio "individualizzato" e "condiviso" in base alle caratteristiche cliniche e ai bisogni e/o preferenze del paziente

raccomandato l'utilizzo di molecole con meccanismi di azione complementari e/o sinergici e la valutazione dei vantaggi/svantaggi di ciascuna opzione rispetto alle condizioni cliniche del paziente

# Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

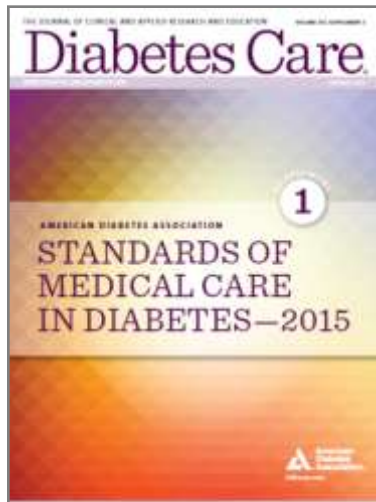
Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

Diabetes Care 2015;38:140-149 | DOI: 10.2337/dc14-2441

Silvio E. Inzucchi,<sup>1</sup> Richard M. Bergenstal,<sup>2</sup> John B. Buse,<sup>3</sup> Michaela Diamant,<sup>4</sup> Ele Ferrannini,<sup>5</sup> Michael Nauck,<sup>6</sup> Anne L. Peters,<sup>7</sup> Apostolos Tsapas,<sup>8</sup> Richard Wender,<sup>9,10</sup> and David R. Matthews<sup>11,12,13</sup>

<sup>1</sup>Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine, Yale-New Haven Hospital, New Haven, CT  
<sup>2</sup>International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN  
<sup>3</sup>Division of Endocrinology, University of North

## Evitare le ipoglicemie



### Mono-therapy

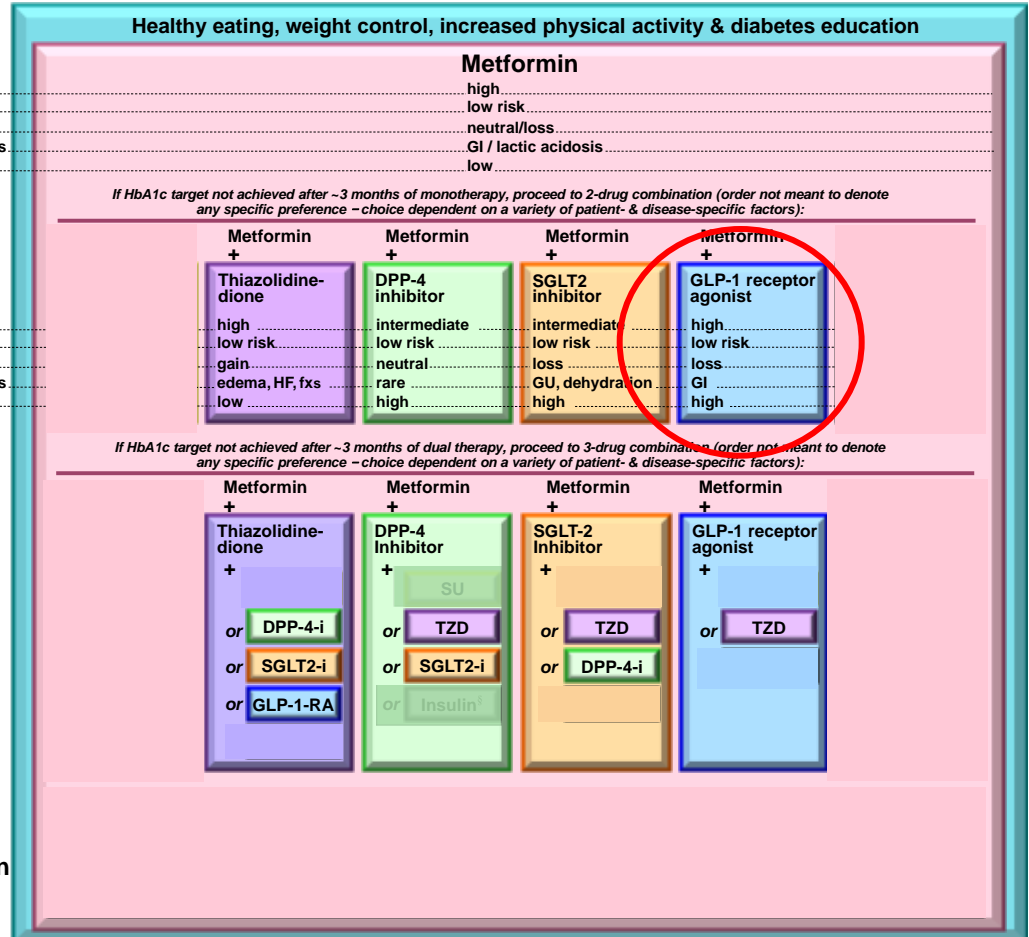
Efficacy\* ..... high  
 Hypo risk ..... low  
 Weight ..... neutral/loss  
 Side effects ..... GI / lactic acidosis  
 Costs ..... low

### Dual therapy†

Efficacy\* ..... high  
 Hypo risk ..... low  
 Weight ..... gain  
 Side effects ..... edema, HF, fxs  
 Costs ..... low

### Triple therapy

### Combination injectable therapy‡



# Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

Diabetes Care 2015;38:140-149 | DOI: 10.2337/dc14-2441

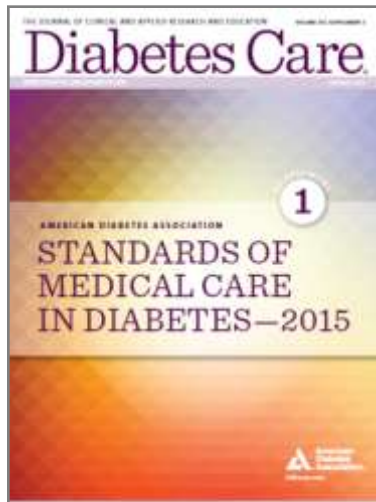
Silvio E. Inzucchi,<sup>1</sup> Richard M. Bergenstal,<sup>2</sup> John B. Buse,<sup>3</sup> Michaela Diamant,<sup>4</sup> Ele Ferrannini,<sup>5</sup> Michael Nauck,<sup>6</sup> Anne L. Peters,<sup>7</sup> Apostolos Tsapas,<sup>8</sup> Richard Wender,<sup>9,10</sup> and David R. Matthews<sup>11,12,13</sup>

<sup>1</sup>Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine, Yale-New Haven Hospital, New Haven, CT

<sup>2</sup>International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN

<sup>3</sup>Division of Endocrinology, University of North

## Evitare l'aumento di peso



### Mono-therapy

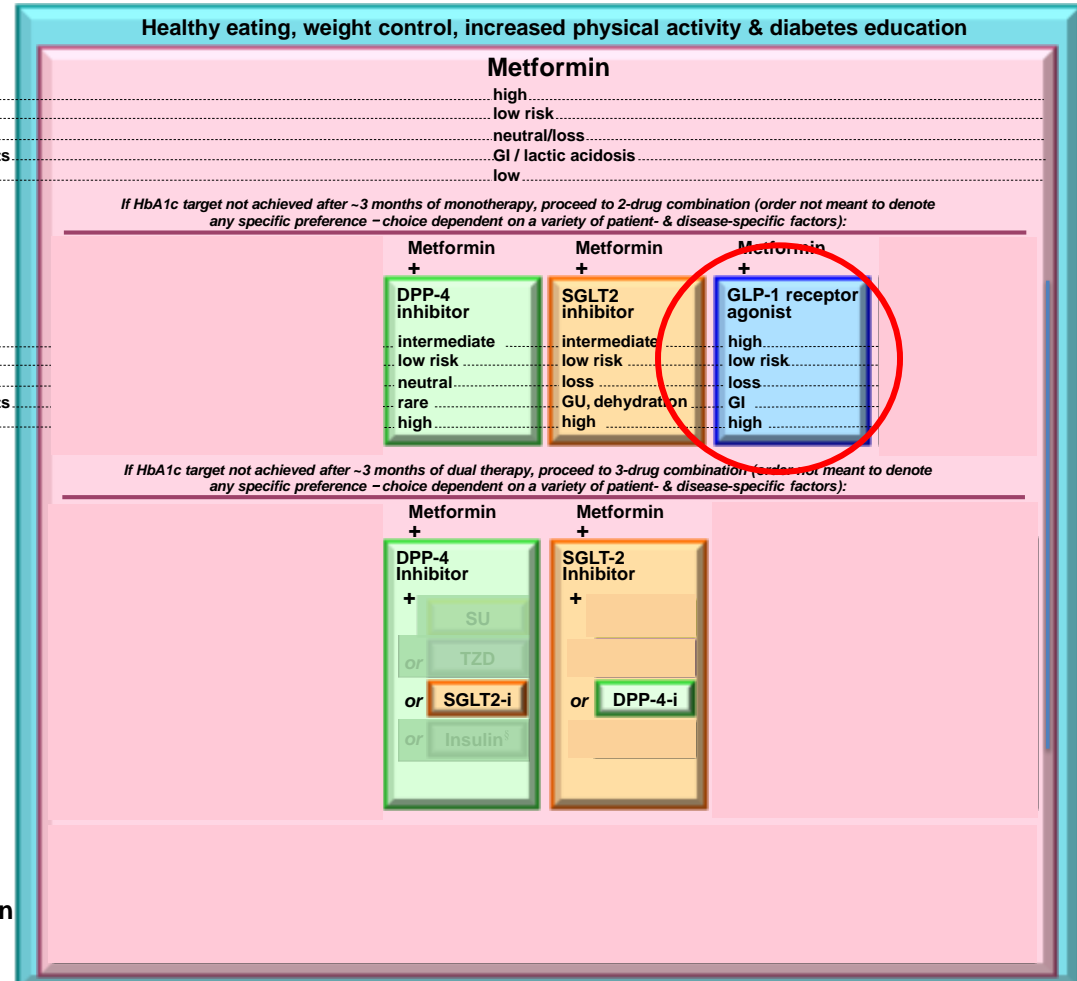
Efficacy<sup>†</sup>  
Hypo risk  
Weight  
Side effects  
Costs

### Dual therapy<sup>†</sup>

Efficacy<sup>†</sup>  
Hypo risk  
Weight  
Side effects  
Costs

### Triple therapy

### Combination injectable therapy<sup>‡</sup>





# GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM



## LIFESTYLE MODIFICATION (Including Medically Assisted Weight Loss)

ENTRY A1c < 7.5%

ENTRY A1c ≥ 7.5%

ENTRY A1c > 9.0%

**MONOTHERAPY\***

- Metformin ✓
- GLP-1 RA ✓
- DPP4-i ✓
- AG-I ✓
- SGLT-2 \*\* ⚠
- TZD ⚠
- SU/GLN ⚠

If A1c > 6.5%  
In 3 months add  
second drug  
(Dual Therapy)

**DUAL THERAPY\***

- GLP-1 RA ✓
- DPP4-i ✓
- TZD ⚠
- \*\* SGLT-2 ⚠
- Basal insulin ⚠
- Colesevelam ✓
- Bromocriptine QR ✓
- AG-I ✓
- SU/GLN ⚠

**MET**  
or other  
first-line  
agent

If not at goal in 3  
months proceed  
to triple therapy

**TRIPLE THERAPY\***

- GLP-1 RA ✓
- TZD ⚠
- \*\* SGLT-2 ⚠
- Basal Insulin ⚠
- DPP4-i ✓
- Colesevelam ✓
- Bromocriptine QR ✓
- AG-I ✓
- SU/GLN ⚠

**2ND LINE AGENT**

**MET**  
or other  
first-line  
agent

If not at goal in 3  
months proceed  
to or intensify  
insulin therapy

**NO SYMPTOMS**

DUAL THERAPY  
OR  
TRIPLE THERAPY

**SYMPTOMS**

INSULIN  
± OTHER  
AGENTS

**ADD OR INTENSIFY INSULIN**

**LEGEND**

✓ = Few adverse events  
or possible benefits    ⚠ = Use with caution

\* Order of medications listed are a suggested hierarchy of usage  
 \*\* Based upon phase 3 clinical trials data

PROGRESSION OF DISEASE →

**Figura 2. Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.**

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico [ref. 1])



Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g/die



Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti GI	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B (2)	1A	Elevato
<b>A.R. GLP-1</b>	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC (3)	3C (2)	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazione	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1D	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni GU	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1A	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

In presenza di un fallimento della terapia iniziale volta a modificare lo stile di vita, prescrivere metformina, che

Colori:

- effetto o parametro negativo o sconsigliato
- effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato
- effetto o parametro positivo o probabilmente positivo
- il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro

Sigle: rappresentano il grado di evidenza (1-6) e di forza (A-E).

Flow chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.




**Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014**

Questo documento è disponibile in forma elettronica e cartacea presso il ministero di riferimento: [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it) (aggiornato a cura del ministero di SAL) e del

Soleo di Milano, 22 maggio 2014

L'Associazione Italiana Diabetologia (AID) è un'associazione di medici diabetologi, diabetologi, nutrizionisti, infermieri, psicologi, podologi, fisioterapisti, dietisti, specialisti in cura del diabete mellito e di altre patologie correlate. L'Associazione Italiana Diabetologia (AID) è un'associazione di medici diabetologi, diabetologi, nutrizionisti, infermieri, psicologi, podologi, fisioterapisti, dietisti, specialisti in cura del diabete mellito e di altre patologie correlate. L'Associazione Italiana Diabetologia (AID) è un'associazione di medici diabetologi, diabetologi, nutrizionisti, infermieri, psicologi, podologi, fisioterapisti, dietisti, specialisti in cura del diabete mellito e di altre patologie correlate.





## Messaggi chiave

- Le caratteristiche cliniche generali, il *pattern* dell'iperglicemia, le basi fisiopatologiche (insulino-resistenza, difetto beta-cellulare) le comorbilità, l'autoimmunità per la beta-cellula possono influenzare la scelta della terapia anti-iperglicemica.
- Pochi studi clinici di qualità hanno confrontato tra loro le diverse terapie ipoglicemizzanti in pazienti con un fenotipo specifico.
- La disponibilità di farmaci attivi in modo prevalente sull'iperglicemia a digiuno o postprandiale rende possibile un approccio finalizzato a correggere l'eventuale alterazione glicemica prevalente.
- A parità di effetto sulla riduzione della HbA1c, alcuni farmaci potrebbero, meglio di altri, correggere le alterazioni molecolari e cellulari alla base dell'insulino-resistenza nel diabetico tipo 2 con obesità viscerale.
- Il profilo di sicurezza rappresenta il fattore più importante per l'impiego di alcuni farmaci in sottogruppi specifici di pazienti (anziani, a rischio di ipoglicemia, con IRC, cardiopatici).

**Tabella 1**

**Efficacia di diversi farmaci ipoglicemizzanti su iperglicemia a digiuno e postprandiale**

	Metformina	Insulina basale	Acarbosio	Glinidi	DPP-4-i	GLP-1-RA (a breve durata d'azione)	Insulina prandiale	SU	Pioglitazone	GLP-1-RA (a lunga durata d'azione)
<i>Efficacia su iperglicemia</i>										
A digiuno	++	+++	-	-/+	+	+	+	+/++	++	++
Postprandiale	+	+	++	++	++	+++	+++	++	+/++	++

# Principali benefici della terapia con analoghi del GLP-1

Modulazione fisiologica del metabolismo glucidico

Basso rischio di ipoglicemia

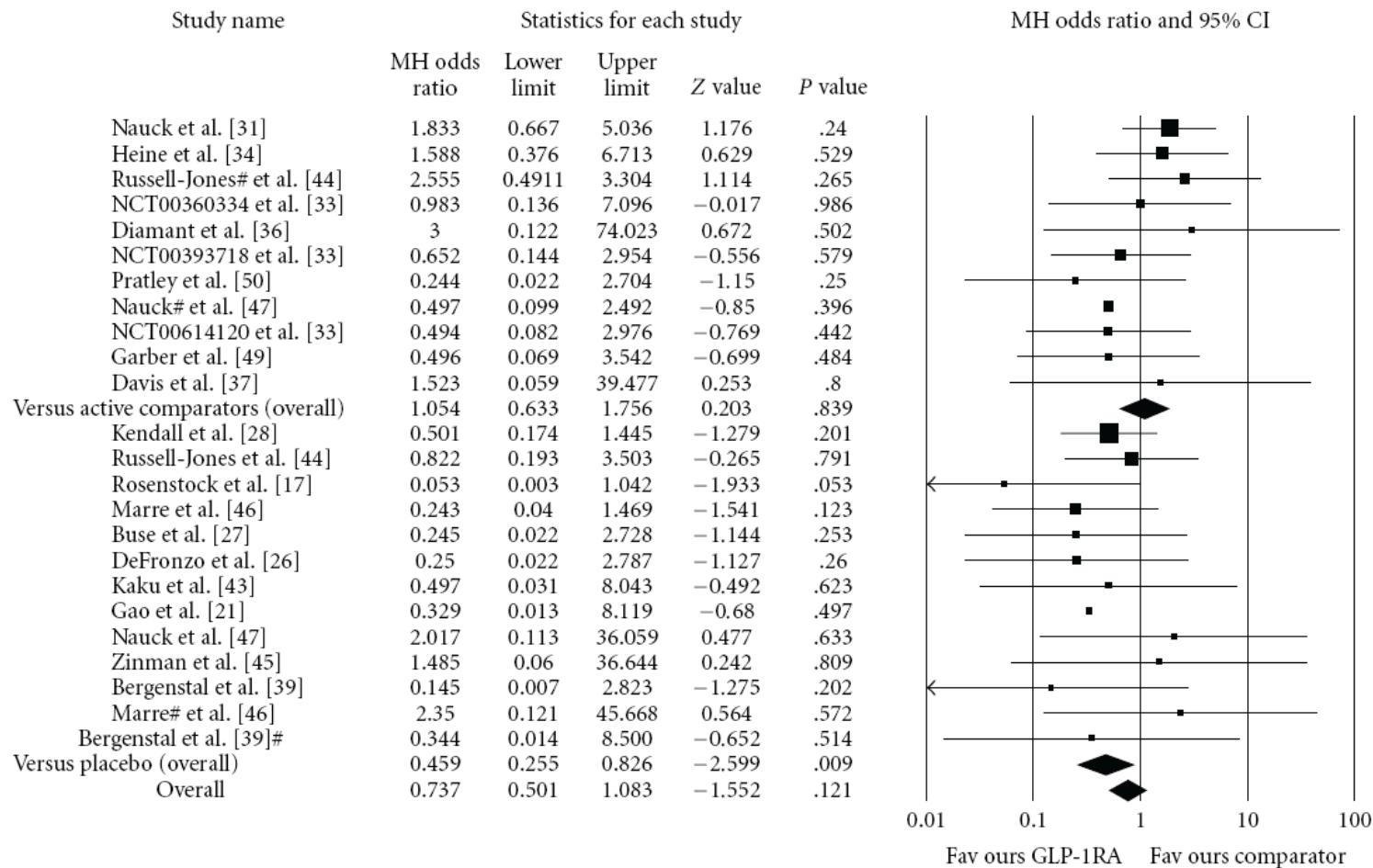
Effetti positivi verso il peso corporeo

Potenziale rigenerazione delle  $\beta$  cellule con preservazione della massa *beta* cellulare

Azione "multifattoriale" e patogenetica: effetti extra glicemici

# Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Matteo Monami,<sup>1</sup> Francesco Cremasco,<sup>2</sup> Caterina Lamanna,<sup>2</sup> Claudia Colombi,<sup>2</sup> Carla Maria Desideri,<sup>1</sup> Iacopo Iacomelli,<sup>1</sup> Niccolò Marchionni,<sup>1</sup> and Edoardo Mannucci<sup>1,2,3</sup>



**Dove posizionare gli analoghi del  
GLP-1 nella pratica clinica: a chi e  
quando**



# **Dove posizionare gli analoghi del GLP-1 nella pratica clinica**

1. Pazienti in terapia con metformina, non a target, con breve durata di malattia
2. Pazienti in terapia con sulfonilurea  $\pm$  metformina in cui il rischio ipoglicemico è elevato
3. Pazienti in terapia con pioglitazone o inibitore del DPP-IV non a target
4. In fase più avanzata, in triplice terapia, in alternativa all'insulina basale
5. In pazienti in terapia insulinica, con sindrome metabolica, non a target

## Caso clinico: Ester, 71 anni

Diabete di tipo 2 di lunga data (diagnosi nel 1992) e ipertensione arteriosa. Non altre significative comorbidità. Soggetto attivo, con due figli, ex fumatrice. Nel settembre 2013 il curante invia la signora presso un Centro diabetologico per il peggioramento del compenso, in realtà mediocre da tempo.

- ❑ Esame obiettivo: peso Kg 95 BMI 33.6 PAO 170/71
- ❑ Esami: Glicemia 197 mg/dl, HbA1c 9.6%, colesterolo tot. 238 mg/dl, colesterolo HDL 56 mg/dl, trigliceridi 115 mg/dl, LDL 159, creatinina 0.81 mg/dl, microalbuminuria 11
- ❑ Terapia in corso: Metformina 1000 1 co tre volte al di – Glimepiride 4 mg – valsartan/idroclorotiazide 160/12.5

- ✓ Il diabetologo aggiunge in terapia un inibitore del DPP-IV in associazione fissa con metformina e mantiene la glimepiride. Si forniscono indicazioni alimentari e si spinge la signora a incrementare l'esercizio fisico. Si avvia Atorvastatina 20 mg e aumenta Valsartan a 320 mg.
  
- ✓ Dopo 6 mesi la signora ritorna in ambulatorio.
  
- ❑ Esame obiettivo: peso Kg 93.5 (-1.5 Kg) PAO 180/82
  
- ❑ Esami: Glicemia 182 mg/dl, HbA1c 8.8%, colesterolo tot. 175 mg/dl, colesterolo HDL 58 mg/dl, trigliceridi 120 mg/dl, LDL 93 mg/dl

✓ Si modifica la terapia ipoglicemizzante:

- ❑ Rinforzo sulla dieta e sull'attività fisica
- ❑ Metformina 1000+500+1000
- ❑ Glicazide 60 RM 1 co+1/2
- ❑ Exenatide-lar una volta alla settimana
- ❑ Si potenzia la terapia antipertensiva, associando un beta bloccante

✓ Dopo 3 mesi la signora ritorna in ambulatorio.

- ❑ Esame obiettivo: peso Kg 91 (-2.5 Kg) PAO 140/82  
fc 85
- ❑ Esami: Glicemia 136 mg/dl, HbA1c 7.3%, colesterolo tot. 170 mg/dl, colesterolo HDL 58 mg/dl, trigliceridi 115 mg/dl, LDL 89 mg/dl



Si conferma la terapia ipoglicemizzante riducendo solo il dosaggio della glicazide:

- Metformina 1000+500+1000
- Glicazide 60 RM 1 co
- Exenatide-lar

Dopo 3 mesi la signora ritorna in ambulatorio.

- Esame obiettivo: peso Kg 88 (-5.5 Kg) PAO 145/80 fc 70
- Esami: Glicemia 114 mg/dl, HbA1c 7.1%



**Grazie per l'attenzione**